

## تحلیل توپولوژی شبکه های پیچیده زیستی: ارتقاء مفهوم مرکزیت گره با استفاده از معیارهای گوناگون

علی سرآبادانی (نویسنده مسئول)<sup>۱</sup>، خیرالله رهسپار فرد<sup>۲</sup>، مهرداد صفاریه<sup>۳</sup>  
<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی فناوری اطلاعات، دانشگاه قم، قم، <sup>۲</sup> استادیار، دانشکده مهندسی فناوری اطلاعات، دانشگاه قم، قم  
<sup>۳</sup> دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی فناوری اطلاعات، دانشگاه قم، قم

### تاریخچه مقاله:

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۰۳/۱۰

تاریخ اصلاحات: ۱۴۰۲/۰۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۶/۳۰

ایمیل نویسنده مسئول: a.sarabadani@stu.qom.ac.ir

### ۱ - مقدمه

بیشتر فرآیندهای زیستی توسط یک تک موجودیت زیستی انجام نمی‌شود، بلکه به تلاش مشترک چندین مولکول برهم‌کنش‌کننده بستگی دارد [1]. کشف برهم‌کنش‌های عملکردی بین مولکول‌های مختلف ضروری است زیرا ارتباطات ساختار-عملکرد را آشکار می‌کند. بر خلاف جهش در یک ژن خاص محرک، فرآیندهای زیستی مولکولی نتیجه چندین فرآیند زیستی هستند که در یک شبکه پیچیده تعامل دارند [2]. علاقه فزاینده‌ای به مطالعه زیست‌شناسی در چارچوبی شبکه‌ای وجود دارد [7-2]. شبکه زیستی (متشکل از گره‌هایی که مؤلفه‌ها و یال‌های زیستی را نشان می‌دهند) برهم‌کنش جفت گره‌ها از جنبه تئوری گراف هستند. شبکه زیستی یک سیستم مولکولی را همراه با اتصالات متقابلی را مشخص می‌کند که معمولاً به صورت نمودار چگالی با میلیون‌ها رأس نشان داده می‌شود. ساختار توپولوژیکی شبکه، پایه‌ای‌ترین و اساسی‌ترین اطلاعات قابل دسترسی است [4]. درک مکانیسم‌های زیستی ارگانیسم‌ها می‌تواند با ترکیب داده‌های زیستی با ساختار توپولوژیکی بهبود بخشیده شود [8]

ارتباط بین ساختار توپولوژیکی و توابع زیستی با این فرض که سیستم‌های زیستی واقعی غیر تصادفی هستند و در دینامیک‌های ساختار سازمان یافته اند به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [9-11] این فرضیه است که سیستم‌های زیستی را از شبکه‌های تصادفی متمایز می‌کند. رفتارها در سطوح زیرشبکه، سطوح جمعی و سطوح انفرادی برای توصیف

### چکیده

تفسیر نتایج شبکه‌های زیستی همیشه باید به مطالعه توپولوژیک گره‌ها بستگی داشته باشد، در حال حاضر هیچ اتفاق نظری در مورد نحوه استفاده از این معیارها وجود ندارد و اغلب تحلیل‌های شبکه همیشه به تفسیری پایه‌ای از تعداد محدودی از معیارها منجر می‌شود. شبکه‌ی زیستی به هر شبکه‌ای گفته می‌شود که برای سیستم‌های زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک شبکه به سیستمی گفته می‌شود که شامل زیربخش‌هایی باشد که به یکدیگر در غالب یک کل، پیوند داشته باشند، مانند گونه‌های مختلف که در شبکه غذایی کل با یکدیگر در ارتباطند. برای درک کامل شبکه‌های زیستی، درک منسجم مفهوم مرکزیت گره ضروری است. بنابراین، برای ۱۰ معیار گره‌ای معمولی در شبکه‌های زیستی، این مطالعه ابتدا کاربردهای فعلی، مزایا، معایب و همچنین کاربردهای بالقوه آنها را ارزیابی می‌کند. سپس، مروری بر مطالعات قبلی ارائه می‌شود و متناظراً پیشنهاداتی به منظور بهبود الگوریتم‌های توپولوژی زیستی ارائه می‌شود. در نهایت، توصیه‌های زیر در این مطالعه ارائه می‌شود: (۱) ارزیابی جامع و دقیق مرکزیت گره، استفاده از معیارهای چندگانه، از جمله هم‌گره هدف و هم‌مجاورهای اطراف آن را ضروری می‌سازد، و می‌تواند از مولفه تراکم بیشینه همسایگی، به عنوان مکمل سایر معیارهای مرکزیت گره استفاده کرد؛ (۲) معیارهای مختلف مرکزیت را می‌توان برای شناسایی گره‌ها با عملکردهای مختلف به کار برد، که در این مطالعه به عنوان مجاورهای ماژولار، نقش‌های پل زدن، و استعداد ترسیم شده‌اند. و (۳) گروه‌های زیر از مرکزیت گره اغلب می‌توانند در مقابل یکدیگر درستی‌سنجی شوند، از جمله درجه و مولفه همسایگی بیشینه، دوری، نزدیکی و شعاع، استرس و دربین‌بودن.

**کلمات کلیدی:** مرکزیت گره، شبکه زیستی، شبکه پیچیده، تحلیل توپولوژی شبکه، نظریه گراف

خاصی می شوند [20، 21]. بنابراین، تحقیق در مورد شبکه های زیستی و کشف گره های کلیدی ممکن است اطلاعات امیدوارکننده ای را برای اهداف درمانی فراهم کند [22، 23]. دشواری این جاست که چگونه می توان گره های کلیدی شبکه را به روشی قابل اتکا و کارآمد پیدا کرد. یافتن بیومولکول های حیاتی برای یک موجود زنده می تواند به عنوان شناسایی گره های کلیدی در یک شبکه درک شود. محققان روش های محاسباتی ای مبتنی بر توپولوژی، کنترل پذیری که در آن توپولوژی از دانش زیستی و روش یادگیری ماشین برای یافتن گره های کلیدی در شبکه های زیستی استفاده می کند ابداع کرده اند [24]. رویکردهای مبتنی بر خصوصیات توپولوژیکی، از جمله روش های مرکزیت، ساده ترین و مناسب ترین برای شبکه های غیرمستقیم و بدون وزن هستند [25]. در طول سال های گذشته، رویکردهای مختلفی برای استخراج گره های کلیدی در یک شبکه به کار بسته شد [25-28]. مثال ها شامل استفاده از نظریه آنتروپی گراف، تکنیک های یادگیری ماشینی و متدولوژی های ارزیابی هیبرید چند خصیصه ای است [8، 10، 25، 29]. این تحقیقات به درک بهتری از چگونگی درک مرکزیت گره در سیستم های زیستی کمک کرده است.

مرکزیت بازتاب دهنده این است که چگونه ساختار شبکه بر اهمیت یا وضعیت گره ها تأثیر می گذارد. در طول سالیان، اندازه گیری های مختلفی از مرکزیت توسعه یافته اند [30]. مرکزیت گره به عنوان بخشی اساسی از تحلیل شبکه زیستی در چندین بررسی مورد بحث قرار گرفته است [21، 24، 25، 31-34]. هر یک از این بررسی ها [21، 24، 25، 31-34] معیارهایی مختلف از مرکزیت گره را (به عنوان مثال، درجه، مرکزیت نزدیکی، و غیره) خلاصه می کنند، اما هیچ کدام از آنها تعمیم عمیق و سیستماتیک تحلیل مرکزیت گره را از نظر توابع توپولوژیکی و تفاسیر زیستی ارائه نمی دهند. بیشتر مطالعات همچنین به تفسیر طیف محدودی از شاخص ها محدود می شوند [35-38]. با این حال، در حال حاضر هیچ اتفاق نظری در مورد چگونگی اعمال مرکزیت گره در تفسیر شبکه های زیستی وجود ندارد [39]. یک بررسی کوچک برای به دست آوردن ایده های تحلیلی واضح تر بین اطلاعات توپولوژیکی گره ها و تفاسیر زیستی ممکن به انجام رسید. گراف ها ممکن است ارتباط بین آنزیم ها، ژنوم ها، متابولیت ها، گیرنده ها، بیماری ها، داروها یا اطلاعات پایگاه داده را نشان دهند. شبکه های مولکولی تعامل پروتئین-

رفتارهای ساختاری شبکه های زیستی مورد استفاده قرار می گیرند [2]. رفتارهای فردی عادی ویژگی های توپولوژیکی یک گره واحد هستند، به عنوان مثال، مرکزیت گره مرتبط با نقش اولیه سیستماتیک [12]. رفتارهایی بخصوص، در عوض کل شبکه، فقط یک زیرگراف را دخیل می کنند، که تحت عنوان رفتارهای زیرشبکه های با ماژول ها یا موتیف ها شناخته می شوند [2]. موتیف یک زیرگراف است که به طور کلی بیشتر از آن چه انتظار می رود ظاهر می شود، در حالی که ماژول یک گراف یک زیرگراف خوشه بندی قابل ملاحظه است [13]. رفتارهای جمعی تمام رئوس شبکه را دخیل هستند، که نشان می دهد گره ها نقش های متمایزی را در ساختار و عملکرد شبکه ایفا می کنند، از جمله پدیده های معروف «دنیای کوچک» و «بدون مقیاس» [14]. پدیده دنیای کوچک نشان می دهد که فاصله متوسط بین گره ها در یک شبکه (برای شبکه های متصل) کوتاه است، در حالی که پدیده بدون مقیاس آشکار می سازد که توزیع درجه رئوس از توزیع قانون توانی پیروی می کند [15]. از آن جایی که شبکه های پیچیده بدون مقیاس هستند، بیشتر درجه گره ها پایین هستند [16]. شبکه ای با درجات گره محدود دارای توزیع توانی است و درجات گره ها اغلب ناهمگن هستند و گره های مختلف نقش های متنوعی در انتشار در شبکه ایفا می کنند [17]. در شبکه های پیچیده، تنوع گره ها تغییرات اهمیت فردی را افزایش می دهد و گره های کلیدی مکرراً میزان زیادی از اثر را بر ساختار شبکه ایجاد می کنند.

یک گره کلیدی گره ای است که تأثیر قوی تری نسبت به سایر گره ها بر روی خصوصیات توپولوژیکی شبکه دارد و پخش اطلاعات [18] دارد. در حالی که یک ساختار شبکه عمدتاً از درجه گره، فاصله گره، اتصال شبکه و ضریب خوشه بندی گره تشکیل شده است، تابع شبکه، در میان سایر عوامل، مقاومت، انتشار و کنترل شبکه ها را پوشش می دهد [19]. در تجزیه و تحلیل شبکه های پیچیده، سوالات آتی اغلب مطرح می شوند. کدام گره قابل ملاحظه ترین گره است؟ کدام گره به عنوان هاب عمل می کند؟ کدام گره دو جامعه را به هم متصل می کند؟ این مشکلات ممکن است با استفاده از مرکزیت شبکه پاسخ داده شود. مطالعات نشان می دهد که فنوتیپ ها و شبکه های زیستی به طور تنگاتنگی با هم مرتبط هستند و نوسانات در گره های خاصی از شبکه های زیستی معمولاً باعث ایجاد فنوتیپ های

| Node centrality                                       | Definition   |
|---|--|
| <b>Local-based method</b>                             |  |
| Degree [14]   | $d(v) =  N(v) $<br>$N(v)$ is the neighbours direct connect to node $v$ .   |
| Maximal clique centrality (MCC) [17]                  | $MCC(v) = \sum_{C \in \mathcal{C}(v)} ( C  - 1)$<br>$S(v)$ is maximum cliques containing $v$ . $( C  - 1)$ are integers smaller than $ C $ . If no edge connects $v$ 's neighbours, $MCC(v) = \text{degree}$ .   |
| Maximum neighbourhood component (MNC) [7]             | $MNC(v) =  V(MC(v)) $<br>Node $v$ 's neighbours form $N(v)$ , a subgraph. The score of node $v$ , $MNC(v)$ , is $N$ 's largest connected component ( $v$ ). $N(v)$ is the collection of nodes adjacent to $v$ that does not include $v$ . $G[N(v)]$ is the induced subgraph of $G$ by $N$ . $MC(v)$ is a maximum connected component of $G[N(v)]$ .  |
| Density of maximum neighbourhood component (DMNC) [7] | $\frac{ E(MNC(v)) }{ V(MNC(v))  \times ( V(MNC(v))  - 1)}$<br>For the $MNC(v)$ , $N$ is the number of nodes, $E$ is the number of edges, for a node $v$ . $DMNC(v)$ is $E/Nc$ for some $1 < c < 2$ as the score of node $v$ .  |
| <b>Global-based method</b>                            |  |
| Betweenness centrality [45]                           | $C_B(v) = \sum_{s \neq v \neq t} \frac{\delta_{st}(v)}{\delta_{st}}$<br>$\delta_{st}$ is shortest paths number connecting nodes $s$ and $t$ .<br>$\delta_{st}(v)$ is the number of shortest paths linking node $v$ out $\delta_{st}$ .   |
| Bottleneck [47]                                       | $P(v) = \sum_{s \neq v} P_s(v)$<br>$P_s$ indicates a shortest path tree through node $s$ .<br>$P(v) = 1$ , if more than $ V /4$ paths exist from node $s$ to other nodes in $T_s$ to the vertex $v$ , otherwise $P(v) = 0$ .<br>Graph nodes $v$ are given shortest pathways. Weight of a node equals the number of the shortest routes from $v$ via this node. A $T_s$ is the bottleneck node weights and counts at least $n/4$ nodes. $BN(v)$ is $T_s$ bottleneck's $v$ . |
| Closeness centrality [48]                             | $C_C(v) = \frac{1}{\sum_{u \neq v} dist(v,u)}$<br>The interchange of the total distance from a node $v$ to all other nodes in the network. $dist(v,u)$ is the distance of node $v$ and node $u$ .  |
| Eccentricity [49]                                     | $C_E(v) = \frac{1}{\max\{dist(v,u), u \in v\}}$<br>Eccentricity is estimated by calculating the shortest path among $v$ and all other nodes. Then select the longest shortest path $(v, K)$ , where $K$ is $v$ 's most distant node. Once $dist(v,K)$ is found, its inverse $(1/dist(v,K))$ is computed.   |
| Radiality [50]  | $C_R(v) = \frac{\sum_{u \neq v} (AG + 1 - dist(v,u))}{n-1}$<br>Radiality of a node $v$ is the shortest routes among it and all other network nodes. The value of each route is subtracted by the diameter $-1 (G-1)$ , then summed. Then, the value is divided by $n-1$ .  |
| Stress [51]   | $C_S(v) = \sum_{s \neq v \neq t} P_{st}(v)$<br>$P_{st}(v)$ is the number of shortest paths passing through node $v$ .  |

(جدول ۱-): خلاصه ای از مرکزیت گره  
(Table-1): Node Centrality Brief

## ۲-۱: مرکزیت گره بر اساس اطلاعات همسایگی (روش

### محلی محور)

مرکزیت‌های متعلق به این دسته بر روی اطلاعات خود گره و اطلاعات گره‌های در همسایگی مجاور آن متمرکز می‌شوند، که در آن ارتباط نسبی عمدتاً توسط موقعیت توپولوژیکی گره‌های شبکه تعیین می‌شود. علاوه بر این، فهمیده شده است که هر چه تعداد گره‌ها در هسته شبکه بیشتر باشد، این گره‌ها اهمیت بیشتری دارند. الگوریتم‌های مرکزیت معمولاً از نظر محاسباتی ساده هستند و در زمان صرفه جویی می‌کنند و برای شبکه‌های بزرگ و پیچیده مناسب هستند. این نوع مرکزیت را می‌توان به عنوان روش محلی محور از محدوده شبکه درگیر نیز مشاهده کرد، که به این معنی است که فقط همسایگی مستقیم یک راس در نظر گرفته می‌شود.

### روش اول: الگوریتم مبتنی بر اطلاعات گره همسایه

مرکزیت مبتنی بر اطلاعات مربوط به گره‌های همسایه اهمیت یک گره را عمدتاً از طریق اطلاعات محلی در مورد گره، به عنوان مثال، درجه ارزیابی می‌کند. این نوع الگوریتم مرکزیت، اهمیت گره را عمدتاً از طریق ارزیابی تعداد همسایگان تشخیص می‌دهد.

پروتئین ۱، متابولیک، رگولاتوری ژن، و شبکه‌های سیگنال‌دهی مولکولی شبکه‌های زیستی اند [21]

در این بررسی، شبکه‌های زیستی هدایت نشده در کانون توجه قرار دارند. در مورد معیارهای مرکزیت گره‌ای، از آنجایی که آن‌ها به طور مکرر در چندین بررسی [21، 24، 25، 34-31] مورد بحث قرار گرفته‌اند و به طور گسترده در چندین ابزار سنجش مرکزی استفاده شده‌اند [40، 41]، تنها ده مورد از آن‌ها برای بررسی عمیقشان با ترکیب زیست‌شناسی، نقاط قوتشان و نقاط ضعفشان (در متدولوژی‌های مختلف)، انتخاب شده‌اند و جهت‌های کاربردی به وضوح بررسی شده‌اند. در نهایت، خلاصه‌ای از تحقیقات موجود ارائه می‌شود و توصیه‌های مربوطه برای توسعه الگوریتم‌های توپولوژی زیستی بهتر ارائه می‌شود.

## ۲ - مقوله‌ها و نظریه‌های معیارهای مرکزیت گره

این مطالعه بر مبنای مروری بر ده شاخص مرکزیت گره‌ای که در سال‌های اخیر عموماً استفاده شده‌اند، متمرکز است [7، 36]. از جمله درجه، حداکثر مرکزیت ریزدسته ۲، مولفه حداکثر همسایگی، تراکم مولفه حداکثر همسایگی، مرکزیت درمیانی، گلوگاه، دوری، استرس، مرکزیت نزدیکی و شعاع (جدول ۱). بسته به روشی که برای محاسبه مرکزیت گره استفاده شده است، الگوریتم‌ها را می‌توان به صورت مبتنی بر همسایه یا مبتنی بر مسیر طبقه‌بندی کرد. الگوریتم‌های محلی-محور و الگوریتم‌های سراسری-محور، دامنه‌های متفاوتی از گره‌های شبکه را در این محاسبات مرکزی در نظر می‌گیرند.

از رفتارهای شبکه پیچیده، همچون قابلیت کنترل [27]، همگام سازی [52، 53] و گره های هاب [7] که با ژن های درجه بالای مرتبط با بیماری ها مطابقت دارند، مهم است [54]. به عنوان مثال، دریافت شده است که تأثیر گسترش با درجه ارتباط مثبت دارد [37]. هنگامی که با اثرات بلندمدت در شبکه مقایسه می شود، مرکزیت درجه معیاری از تأثیر بلافاصله است. برای نمونه، اگر درصد خاصی از گره های شبکه آلوده باشند، هر گره ای که مستقیماً به آن گره های آلوده متصل است نیز آلوده می شود [55، 56]. حتی اگر یک گره شبکه فقط به یک گره دیگر متصل باشد، اگر گره دوم به گره های دیگر متصل باشد، احتمال آلودگی زیاد است.

در شبکه های زیستی، چندین کاربرد ارائه گشته است. به عنوان نمونه، درجه ارزیابی ای بلافاصله را از ارتباط تنظیم گرانه گره را فراهم می سازد. پروتئین هایی که دارای درجات بسیار بالایی از برهم کنش با اکثر پروتئین های سیگنال گر در شبکه های سیگنال گر هستند، یک نقش تنظیم کننده مرکزی، یعنی هاب های تنظیم گری را نشان می دهند [57]. بسته به نوع پروتئین، درجه ممکن است به نقشی کلیدی در بیان ژن (عوامل رونویسی) [58، 59]، مونتاژ ماژول سیگنال گر (پروتئین های اتصال) [60-63]، تقویت (کینازها) [64-67]، تنوع و چرخش ژن های کوچک، و غیره اشاره کند [68-71]. به طور معمول، شبکه های سیگنال گر معماری آزاد از مقیاسی دارند [72-75] از آن جایی که درجه فقط همسایگی طبیعی گره ها را به حساب می آورد، ممکن است شاخص قدرمندی برای توپولوژی شبکه نباشد. ژن های سرطانی مرکزیت و پیوند قوی تری نسبت به ژن های غیرسرطانی دارند که بر عملکردهای مرکزی در اینتراکتوم دلالت دارد [76، 77]. با این حال، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد بسیاری از ژن های مرتبط با بیماری معمولاً برای پروتئین های هاب کدگذاری انجام نمی دهند [78]. با این وجود، یک مطالعه اخیر نشان داده است که پروتئین های سرطانی نسبت به پروتئین های غیرسرطانی درجات اتصال بالاتری دارند [79]. این یک شاخص مفید است از این که یک راس چقدر به طور نزدیک به گراف متصل شده است.

#### شاخص دوم: حداکثر مرکزیت ریزدسته

اندازه حداکثر ریزدسته برای یک گره بزرگ ترین ریزدسته اش است [80]. «ریزدسته» در شبکه زیرمجموعه ای از گره ها با

#### روش دوم: الگوریتم های مبتنی بر بردار ویژه

الگوریتم های رتبه بندی همسایگی مبتنی بر گره، با گره های همسایگی اطراف متساویا مهم برخورد می کنند، در حالی که اهمیت گره های همسایگی مختلف به طور کلی متفاوت است. این نوع الگوریتم نه تنها تعداد همسایگان بلکه تأثیر گره های همسایه را بر اساس درجه در نظر می گیرد [42]. مرکزیت گره بر اساس این نظریه عمدتاً شامل مرکزیت ریزدسته، مولفه حداکثر همسایگی و تراکم مولفه حداکثر همسایگی است.

#### ۲-۲: مرکزیت گره بر اساس مسیر گره (روش سراسری محور)

الگوریتم های سراسری محور، گره ها را بنا بر کوتاه ترین مسیره یا اتصال تراویده، نظر به موقعیت گره ها در مسیر جریان/پخش اطلاعات، تراز بندی می کنند [10]. انتشار ایده آل از طریق کوتاه ترین مسیر انجام می شود. با این حال، شبکه های دنیای واقعی بسیار پیچیده تر هستند و علاوه بر کوتاه ترین مسیر، عوامل دیگری مانند تحمل خطا نیز باید در نظر گرفته شوند. عامل ویژه دیگری که جریان اطلاعات را تعیین می کند، تعداد گره های میانی است. هر چه تعداد گره های میانی بیشتر، زمان انتشار جریان اطلاعات بیشتر و تحریف یا حتی تأخیر در اطلاعات ارسالی بیشتر. نشان داده شده است که اگر یال های اتصال بیش تری بین هر دو گره ای وجود داشته باشد، امنیت و قابلیت اطمینان کل سیستم شبکه بالاتر خواهد بود [43]. گره ها در سطح سراسری ارتباط بین خوشه های گره با اتصالات ضعیف را با خدمت رسانی به عنوان یک پل تنظیم می کنند. بنا به تحقیقات انجام شده بر روی جمعیت های انسانی و حیوانی، این «پل ها» یا «واسط ها» برای انتشار اطلاعات و ثبات کل خوشه ضروری هستند [26، 44]. مرکزیت گره بر اساس این نظریه عمدتاً شامل مرکزیت مابینی، گلوگاه، دوری، استرس، مرکزیت نزدیکی و شعاع است.

#### ۳ - درک معیارهای مرکزیت و کاربرد آن ها در

##### شبکه های زیستی

#### ۳-۱: شاخص گره های ماژول یا هسته

##### شاخص اول: درجه

درجه یک گره، به عنوان یکی از پرکاربردترین معیارها، با فرآیندهای دینامیکی متعددی مرتبط بوده و برای انواع مختلفی

<sup>3</sup> GTPases

مرکزیت اجزای مختلف شده است. مشخص شده است که معیار مرکزیت از نظر مکان‌یابی مرکز متابولیک شبکه کارآمدترین معیار است [93-95].

### ۲-۳: نشانگر گره های نقش پل کلیدی

#### نشانگر اول: گلوگاه

هر یک از گره های موجود در درختان کوتاه ترین مسیر به عنوان «گلوگاه» شناسایی می‌شوند [96، 97]. بین گلوگاه‌ها (گره های مرکزیت بالا) و اساسی بودن رابطه وجود دارد [98-100]. مهم است خاطر نشان کرد که یک گره یکسان می‌تواند به عنوان یک گلوگاه برای چندین درخت کوتاه‌ترین مسیر عمل کند. بیش‌تر عفونت‌های ویروسی و باکتریایی می‌توانند با پروتئین‌های درجه بالا، که اغلب به عنوان پروتئین‌های گلوگاه شناخته می‌شوند، تعامل داشته باشند، که برای بسیاری از شبکه‌های PPI ضروری هستند [47]. در یک تحقیق زیست‌شناسی سیستمی، ژن‌ها و مکانیسم‌های چاقی دوران کودکی آشکار گشته‌اند [101]، که در آن دوازده ژن مرکز گلوگاه هاب شناسایی شده‌اند که می‌توانند در چاقی کودکان دخیل باشند [101]. مطالعه ای بر روی میکروب های شکمبه شامل یک شبکه وجود دارد، که در آن گلوگاه‌ها توانایی به دست آوردن شاخص‌های مهم را نشان دادند [28].

#### نشانگر دوم: مرکزیت مابینی

مرکزیت مابینی نسبت کوتاه‌ترین مسیریابی است که از گره عبور می‌کنند به تمام کوتاه‌ترین مسیرهای دیگری که آن را به همسایگانش متصل می‌کند [102]. مرکزیت مابینی دلالت بر این دارد که مرکزیت یک گره متناسب با تعداد کوتاه‌ترین راه‌های گذرش از سویی به سوی دیگر آن است [103]. مشخص شده است که مرکزیت مابینی می‌تواند به دقت گره‌های هابی شبکه را شناسایی کند که می‌تواند کارایی انتقال داده ها را افزایش دهد [104]. مابینی یک پروتئین، پتانسیل پروتئین برای تسهیل ارتباط بین انواع پروتئین‌ها در شبکه‌های پروتئینی را آشکار می‌سازد [98]. به پروتئین‌هایی که دارای مرکزیت مابینی بالایی هستند تحت عنوان پروتئین‌های اتصال‌دهنده کلیدی با ویژگی‌های عملکردی و دینامیکی حیاتی [105، 106]. همچون متابولیت‌هایی که شار بین دو ماژول متابولیک بزرگ را تنظیم می‌کنند، ارجاع می‌شود. در ماژول‌های سیگنال‌گر، پروتئین‌های با مابینی بالا محتملاً نقش اساسی‌ای در حفظ عملکرد و انسجام مسیرهای سیگنال‌گری دارند

لبه‌ای است که هر دو گره‌ای را به هم متصل می‌کند. اندازه ریزدسته تعداد گره ها است. هر گره گراف می‌تواند متعلق به یک یا چند ریزدسته باشد. تشخیص جامعه شبکه پیچیده، روی بزرگ‌ترین ریزدسته گراف (که به عنوان گره‌های ماژولار شناسایی می‌شوند) تمرکز می‌کند. یک گروه رئوس زیرمجموعه‌ای است از رئوس گراف با پیوندهای بیشتر بین خود و کم‌تر با دیگران [81]. ایده حداکثر مرکزیت ریزدسته این است که پروتئین‌های مهم متمایلند که در مایه از طریق تعامل پروتئین‌ها در شبکه به هم بچسبند [7]. این یافت شده است که امتیاز فیشر و الگوریتم MCC را می‌توان برای یافتن ژن‌های هاب در HCC استفاده کرد [82]. در هر دو رتبه‌بندی پروتئین‌های درجه بالاترین و درجه پایینترین، MCC پروتئین های مهم‌تری را به دست می‌آورد [7]. معیارهای مرکزیت مبتنی بر درجه مانند مرکزیت بردار ویژه یا درجه نسبت به معیارهای مبتنی بر کوتاه‌ترین مسیر مانند مرکزیت نزدیکی یا مرکزیت مابینی، با حداکثر اندازه ریزدسته بهتر پیوند می‌خورند [83].

#### شاخص سوم: مرکزیت نزدیکی

گره‌هایی در نمودار که به مرکز نزدیک‌تر هستند، مرکزیت نزدیکی پایین‌تری دارند، که نشان می‌دهد نزدیک‌تر به گره‌های همسایه خود قرار دارند [84]. این امکان وجود دارد که این گره ها تأثیر مستقیم قوی‌تری بر سایر گره‌ها و دسترسی به اطلاعات در آن گره‌ها داشته باشند [85]. به طور معمول، مرکزیت نزدیکی برای ارزیابی میزان کارآمدی جریان اطلاعات از یک گره به گره‌های دیگر در یک شبکه یا در زمینه ساختار شبکه استفاده می‌شود و همچنین برای ارزیابی اینکه کدام گره‌ها نقاط شروع ایده‌آل را نشان می‌دهند استفاده می‌شود. معیار نزدیکی، وارون فاصله شبکه‌ای متوسط هر گره را محاسبه می‌کند که اهمیت گره را اندازه‌گیری می‌کند. برای اطمینان از دقت ارزیابی، شبکه باید به خوبی متصل باشد و همبستگی بالایی داشته باشد.

مفهوم مرکزیت نزدیکی برای شناسایی این که بطور خاص کدام متابولیت‌ها در شبکه‌های متابولیکی مقاس بزرگ مبتنی بر ژنوم [86] مهم هستند، مقایسه تفاوت‌های حیوانات تک سلولی و چند سلولی [87، 88]، رتبه‌بندی مسیرها [91-89] و به دست آوردن بینش نسبت به تکامل ساختمان‌های متابولیک [35، 92] به کار بسته شده‌اند. روند تکامل منجر به افزایش فاصله بین مسیرهای مختلف شده است که منجر به کاهش نزدیکی و

به سایرین نزدیک تر است. یک مطالعه همبستگی منفی بین شاخص اطلاعات و دوری را نشان داد [49]. مقادیر دوری بیشتر یک پیامد مثبت از نظر اتصال گره دارند [116]. اگر یک گره دارای دوری بالا باشد، نشان می دهد که تمام گره های دیگر نزدیک هستند [88]. از سوی دیگر، دوری پایین، نشان می دهد که حداقل یک گره (به همراه همه همسایگانش) از یک گره خاص دور است [117]. بوضوح این گره این پتانسیل را رد نمی کند که انواع مختلفی از گره های اضافی به طور قابل ملاحظه ای به یک گره خاص نزدیک تر باشند. بنابراین یک معیار با دوری بالا معنادارتر است. شایان ذکر است که مقادیر مفرط از میانگین دوری شبکه که با میانگین سطوح دوری هر گره شبکه تعیین می شود، معنادارترند [18]. دوری پایین در مقایسه با میانگین شبکه ممکن است بتواند نقش عملکردی محدودی را حاکی باشد [118].

دوری گره در شبکه زیستی، مانند شبکه سیگنال گیری پروتئین، می تواند به عنوان سهولتی که تمام پروتئین های دیگر در شبکه دسترسی عملکردی به یک پروتئین را می یابند تفسیر شود [119]. در نتیجه، گره با دوری نسبی بالا در مقایسه با مقدار متوسط، بیشتر مستعد تأثیرات خارجی خواهد بود (موجودیت بیومولکولی مستعد یک تنظیم دقیق یا عملکردی است) [114]. متعاقباً، پروتئین ها و سایر اشیاء زیستی با دوری بالا می توانند به سرعت تغییرات در غلظت آنزیم ها یا مواد شیمیایی ای که با آنها مرتبط هستند را تشخیص دهند. در مقایسه با پروتئین هایی با دوری بالا، آنهایی که دارای دوری پایین هستند معمولاً نقش ثانویه ای در عملکرد سیستماتیک دارند [112, 120]. یک اتصال شبکه قوی و پایدار برای این که دوری به طور درخوری عمل کند ضروری است.

### شاخص دوم استعداد گره: شعاع

از آن جایی که قطر بزرگترین فاصله بالقوه گره ها را نشان می دهد، مداوماً کسر کردن از قطر کوتاه ترین مسیرها بین یک گره و همسایگان آن مقادیر بالا (پایین) را در حالت مسیرهای کوتاه (طولانی) ارائه می دهد [121]. یک شعاع بزرگ بر اساس قطر نشان می دهد که گره بطور معمول به گره های دیگر نزدیک تر از آن چیزی است که به نظر می رسد، در حالی که شعاع کوچک نشان می دهد که گره در حاشیه شبکه قرار دارد [7]. در روندی مشابه، مقادیر بالا یا پایین از شعاع میانگین گراف قابل توجه ترند، که با میانگین گیری از مقادیر شعاع همه گره های

[107]. اهمیت پروتئین به عنوان یک مولکول تنظیم کننده ساختاردهنده با ارزش آن افزایش می یابد [108, 109]. مابینی گره در یک شبکه سیگنال دهی پروتئین ممکن است بتواند منعکس کننده توانایی عملکردی پروتئین برای اتصال پروتئین های ارتباطی به یکدیگر باشد [110].

### نشانه سوم: استرس

یک گره استرس یافته، گرهی است که توسط چند کوتاه ترین مسیر از آن عبور شده است [27]. این معیار ضرورت مند شبکه ای بدون حلقه است [102]. مرکزیت استرس میزان ارتباطی را که یک عنصر در یک موقعیت همه-به-همه ارائه می کند، کمیت یابی می کند. هر گره تا آنجا که ممکن است اشیا یا واحدهای اطلاعاتی را به هر گره دیگر منتقل می کند اگر که کوتاه ترین مسیرها بین آنها وجود داشته باشند، و مرکزیت استرس، استرس مربوطه را اندازه گیری می کند [111].

گره ها دارای مقادیر بالا و پایین هستند که بر مقدار متوسط تنش استرس تأثیر می گذارد که از مقادیر متوسط استرس همه گره ها به دست می آید. یک گره زمانی تحت استرس قرار می گیرد که چندین کوتاه ترین مسیر به طور همزمان آن را ملاقات کنند. اگر درجه بندی بالای استرس ضروری نباشد، نشان می دهد که یک گره برای حفظ ارتباط بین گره ها برای عبور از آن ضروری است [112]. تصورناپذیر است که دو گره از طریق کوتاه ترین مسیری که از طریق یک گره عبور نمی کنند به هم متصل شوند.

اهمیت یک پروتئین به عنوان یک پل عملکردی زیستی از گره های ارتباطی ممکن است در استرس یک گره در شبکه زیستی [113]، به عنوان نمونه، یک شبکه سیگنال گر پروتئین [114, 115] منعکس شود. مطرح بودن پروتئین در اتصال مولکول های تنظیمی مختلف با مقدار افزایش می یابد. نظر به اهمیت این رابطه، می توان تصور کرد که استرس فقط مولکولی را شناسایی می کند که عمیقاً در عملکردهای سلولی درگیر است در حالی که اثر کمی بر پایداری ارتباط پروتئین-پروتئین دارد.

### ۳-۳: نشانه استعداد گره

#### شاخص اول استعداد گره: دوری

دوری، اهمیت گره ها را با محاسبه حداکثر درجه فاصله بین آنها و سایر گره ها کمیت یابی می کند [114]. بر اساس شاخص مرکزیت دوری، هر چه یک گره اهمیت قوی تری داشته باشد،

از تجزیه و تحلیل گسترده‌ای از دوری و نزدیکی استفاده شود [116].

این واقعیت که اعضای هاب شعاع و نزدیکی همپوشانی دارند نشان می‌دهد که این گره‌ها نقش تنظیمی دارند [115]. شعاع باید به عنوان یک تمایل متوسط به نزدیکی یا جدایی گره، و نه به عنوان اطلاعات قطعی در باب مرکزیت گره [19، 120] گنجانده شود. این باید با اثباتی مبنی بر دوری و نزدیکی پشتیبانی شود. یک گره با دوری بالا، نزدیکی زیاد و شعاع زیاد، موقعیتی مرکزی را در گراف نشان می‌دهد [7].

مابینی، استرس و گلوگاه همه به کوتاه ترین متد برای تعیین فاصله بین دو گره شبکه متکی هستند [106]. بر اساس مطالعه پیشین روی شبکه های پروتئینی، پروتئین های استرس-بالا در شبکه سیگنال پروتئین نشان می دهند که نقش آنها می تواند در پیوند مولکول های تنظیمی به پروتئین مرتبط باشد [115]. با این وجود، این می تواند همچنین نشان دهد که پروتئین در سایر فرآیندهای زیستی نیز دخالت دارد. هر چه مرکزیت مابینی پروتئینی بیشتر باشد، به عنوان یک تنظیم کننده بافت اهمیت بیش تری دارد [129-127]. ممکن است برای حفظ عملکرد سیگنالیزه کردن نیاز به مابینی بالایی باشد [107]. پروتئین های شعاعی بیش تر احتمال بیش تری برای تشکیل مرکز شبکه دارند. شبکه های سیگنال با میانگین شعاع بزرگ تر به احتمال بیش تری دارای ماژول ها و اجزایی هستند که عمل کننده هستند [112].

قابل ذکر است، برای شناسایی تعداد مسیرهایی که یک گره برای آنها حیاتی است، باید استرس را اندازه گیری کرد. متعاقباً، استرس و مابینی را می توان برای به دست آوردن اطلاعات تکمیلی مورد استفاده قرار داد. ارجاع به مابینی به جفت های گره ای می تواند اطلاعات بیش تری را با ارزیابی اهمیت یک گره برای دو گره متصل به دست آورد. امتیاز مابینی بالا نشان می دهد که گره برای حفظ اتصالات گره ای در طول مسیرهایی خاص ضروری است [130]. اگر بتوان به یک گره تنها توسط یک مسیر که دو گره را به هم متصل می کند رسید، و چنین مسیری تنها مسیری است که دو گره را به هم متصل می کند، محاسبه استرس امتیاز پایینی خواهد داشت (در مابینی گره بالا خواهد بود) [121].

گزارش شده است که مولفه تراکم بیشینه همسایگی کم ترین پروتئین را با گونه های دیگر به اشتراک می گذارد. بنابراین،

گراف به دست می آید. [36]. مرکزیت های بالا بر حسب سنجه مرکزیت شعاع زمانی به رئوس داده می شود که این رئوس در مقایسه با قطر شبکه تقریباً نزدیک به همه رئوس دیگر در همسایگی قابل دسترس خود باشند [122]. احتمال وجود یک پروتئین، که از نظر عملکردی به پروتئین های دیگر مربوط است، اما می تواند برای درصد کمی از پروتئین های دیگر نامربوط باشد، تحت عنوان شعاع گره در یک شبکه زیستی به آن ارجاع می شود، به عنوان مثال یک شبکه سیگنال دهی پروتئین [123]. به همین علت، پروتئینی که شعاع آن به طور قابل توجهی بالاتر از میانگین شعاع شبکه است، نقش اساسی ای در تنظیم سایر پروتئین ها ایفا می کند، حتی اگر فعالیت این پروتئین بر روی پروتئین های دیگر تأثیر یکسانی نداشته باشد [124].

#### ۴- تکمیل گیری و مشارکت سنجه های مرکزیت گره

نتایج حاکی از این است که برخی از شاخص های توپولوژیکی یافته هایی همپوشان دارند [122]. مولفه تراکم بیشینه همسایگی و حداکثر مرکزیت ریزدسته به ترتیب بر اساس تئوری تراوش و نظریه میدان مستقیم سنجه های توپولوژیکی هستند [125]. سطح بالای سازگاری بین درجه و مولفه همسایگی بیشینه، گره های هسته ای را نشان می دهد که با گره های دیگر به طور نزدیکی مرتبط هستند و احتمالاً زیرگراف های متراکمی در اطراف این گره ها تشکیل شود [28]. تحقیقی این را یافت که مرکزیت درجه بالاترین همبستگی را با اندازه ریزدسته در مقایسه با بردار ویژه، مابینی و نزدیکی در ده شبکه دنیای واقعی دارد [83].

بعلاوه، در شبکه های زیستی، می تواند همچنین تجزیه و تحلیل پروتئین هایی که شعاع پایینی در مقایسه با شعاع متوسط دارند، مفید باشد. اگرچه این پروتئین ها برای آن شبکه اهمیت کمتری دارند، اما می توانند به عنوان مرزهایی متلاقی با شبکه های دیگر عمل کنند [12]. بنابراین، شبکه های سیگنال گر با تابش نسبتاً بالا احتمال بیش تری دارد که واحدها یا ماژول های عملکردی را سازمان دهی کنند، در حالی که شبکه هایی با میانگین تابش نسبتاً پایین تر احتمال بیش تری دارد که به عنوان خوشه های باز از پروتئین ها ظاهر شوند که چندین ماژول تنظیمی را به هم متصل می کنند [126]. برای حمایت از همه این یافته ها باید

شناسایی گره ها با عملکردهای مختلف استفاده شود که در این تحقیق به عنوان ماژولار بودن، نقش های پل زدن و حساسیت نشان داده می شوند.

(۳) در چه و مولفه همسایگی بیشینه؛ دوری، نزدیکی، و شعاع؛ استرس و مابینی گروه های مرکزی گره آتی هستند که اغلب اعتبارسنجی متقابل یافته اند.

(۴) همچنین مهم است که محدودیت های مرکزیت هر گره را در نظر بگیریم، همچون اینکه آیا شبکه هدایت شده است یا دارای خودحلقه ها است.

با در دسترس بودن داده های زیستی بیشتر، ضروری است تا از معیارهای توپولوژیکی محض عبور کنیم و مفهوم مرکزیت را بر اساس ویژگی های منحصر به فرد فعالیت های زیست شناختی تفسیر کنیم. تحقیقات با ارائه دانش زیستی بسیار آموزنده خواهد بود، برای مثال، با ترکیب مرکزیت ها و تکامل کنام های اکولوژیکی از منظر رقابت یا معاونت میکروبی. یکی از راه حل های توصیه شده به کارگیری رویکردهای عملکردی بر اساس نوع شبکه های زیستی مورد تحلیل است [۳۵]. در آینده، انتظار می رود که توسعه معیارهای اندازه گیری شامل کاربری های بیشتری باشد که با مرکزیت ساختارهای بیشتر، همچون شبکه های چند لایه یا شبکه های مالتی پلکس شده جور باشد.

#### ۶- منابع

- [1] Barabási, A.-L.; Oltvai, Z.N, *Network Biology: Understanding the Cell's Functional Organization*. *Nat Rev Genet*, 2004, 5:101-13.
- [2] Ma, X.; Gao, L, *Biological Network Analysis: Insights into Structure and Functions*. *Briefings in Functional Genomics*, 2012, 11:434-42.
- [3] Aihara, K.; Liu, R.; Koizumi, K.; et al, *Dynamical Network Biomarkers: Theory and Applications*. *Gene*, 2022, 808: 145997.
- [4] Aittokallio, T.; Schwikowski, B, *Graph-Based Methods for Analysing Networks in Cell Biology*. *Briefings in Bioinformatics*, 2006,7: 243-55
- [5] Barabási, A.-L.; Gulbahce, N.; Loscalzo, J, *Network Medicine: A Network-Based Approach to Human Disease*. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 56-68.
- [6] Chen, L.; Wang, R.-S.; Zhang, X.-S. *Biomolecular Networks: Methods and Applications in Systems Biology*; John Wiley & Sons, 2009; ISBN 978-0-470-48805-8.
- [7] Chin, C.-H.; Chen, S.-H.; Wu, H.-H.; et al, *CytoHubba: Identifying Hub Objects and Sub-Networks from Complex Interactome*. *BMC Syst Biol*, 2014, 8: S11.
- [8] Röttjers, L.; Faust, K, *From Hairballs to Hypotheses—Biological Insights from Microbial Networks*. *FEMS Microbiology Reviews*, 2018, 42: 761-80.
- [9] Ardaševa, A.; Doostmohammadi, A, *Topological Defects in Biological Matter*. *Nat Rev Phys*, 2022, 4: 354-6.

ویژگی های توپولوژیکی بازیابی شده توسط مولفه تراکم بیشینه همسایگی ممکن است با موارد استخراج شده توسط روش های دیگر متفاوت باشد [7]. یک تحقیق شبکه ای چندلایه از میکروبیوم شکمبه همین اطلاعات را آشکار می سازد و تنها موردی است که متابولیت برتر را در نه رتبه بندی توپولوژیکی شامل نمی شود [28]. از این نظر، به نظر می رسد که مولفه تراکم بیشینه همسایگی در ضبط پروتئین هایی با درجه های گره های پایین توانایی بیشتری دارد [41]. مجموعه های مختلفی از پروتئین های مهم توسط مولفه تراکم بیشینه همسایگی ضبط می شوند، که نشان می دهد شبکه را به طور متفاوتی رنگ بندی می کند [7]. به دلیل ناهمگونی شبکه زیستی، ضرورت دارد تا چندین رویکرد برای جمع آوری پروتئین های ضروری اعمال شود.

#### ۵- نتیجه گیری

در حالی که استخراج گره های مهم در شبکه های پیچیده پس از بیش از ده سال توسعه نسبتاً بالغ شده است، هنوز مشکلاتی وجود دارد که باید بیشتر مورد مطالعه قرار گیرد [121,126]. بر اساس مشاهدات به دست آمده از شبکه های اجتماعی، چندین رویکرد مبتنی بر مرکزیت برای ارزیابی اهمیت نسبی یک گره در شبکه های زیستی پیشنهاد شده است و پیشرفت قابل توجهی حاصل شده است. با این وجود، ساختار شبکه های زیستی به ویژه از نظر ماژولار بودن، اساساً با شبکه های اجتماعی متفاوت است. [119,114,125]. مشکل دیگر ماهیت پویای تعاملات بین موجودیت های زیستی است. حتی در شبکه های که به دقت نقشه برداری شده است، همه روابط نمی توانند به طور همزمان وجود داشته باشند. متعاقباً، یافته های شاخص های مرکزیت در پیش بینی گره های اساسی در چندین بررسی مفقودند [26]. استخراج گره کلیدی یک جهت تحقیقاتی مهم در شبکه های پیچیده است. این مقاله بر ۱۰ معیار مرکزیت پر استفاده و کاربردهای آنها نظر اجمالی انداخته است.

نکات زیر را می توان در تحلیل شبکه زیستی در نظر گرفت. (۱) برای انجام یک ارزیابی کامل و دقیق از مرکزیت گره، باید از سنجه های مختلفی استفاده کرد، از جمله هم گره هدف و هم اطرافیان آن. با دیگر معیارهای مرکزیت گره، مولفه تراکم بیشینه همسایگی ممکن است به عنوان مکمل مورد استفاده قرار گیرد. (۲) سنجه های مرکزیت متنوعی ممکن است بتوانند برای

- [30] Ghosh, R.; Lerman, K, Parameterized Centrality Metric for Network Analysis. *Phys. Rev. E*, 2011, 83: 066118.
- [31] Hoekstra, R.H.A.; Epskamp, S.; Borsboom, D, Heterogeneity in Individual Network Analysis: Reality or Illusion. *Multivariate Behavioral Research*, 2022: 1–25.
- [32] Kaiser, T.; Jahansouz, C.; Staley, C, Network-Based Approaches for the Investigation of Microbial Community Structure and Function Using Metagenomics-Based Data. *Future Microbiology*, 2022, 17: 621–31.
- [33] Panditrao, G.; Bhowmick, R.; Meena, C.; et al, Emerging Landscape of Molecular Interaction Networks: Opportunities, Challenges and Prospects. *J Biosci*, 2022, 47: 24.
- [34] Peel, L.; Peixoto, T.P.; De Domenico, M, Statistical Inference Links Data and Theory in Network Science. *Nat Commun*, 2022, 13:6794.
- [35] Jalili, M.; Salehzadeh-Yazdi, A.; Gupta, S.; et al, Evolution of Centrality Measurements for the Detection of Essential Proteins in Biological Networks. *Front. Physiol.*, 2016: 7.
- [36] Jalili, M.; Salehzadeh-Yazdi, A.; Asgari, Y.; et al, CentiServer: A Comprehensive Resource, Web-Based Application and R Pack-age for Centrality Analysis. *PLoS One*, 2015, 10: e0143111.
- [37] Jalili, M.; Perc, M, Information Cascades in Complex Networks. *Journal of Complex Networks*, 2017, 5: 665–93.
- [38] Rodrigues, F.A. Network Centrality: An Introduction. In *A Mathematical Modeling Approach from Nonlinear Dynamics to Complex Systems*; Macau, E.E.N., Ed.; *Nonlinear Systems and Complexity*; Springer International Publishing: Cham, 2019; Vol. 22, pp.177–96 ISBN 978-3-319-78511-0.
- [39] Rahiminejad, S.; Maurya, M.R.; Subramaniam, S, Topological and Functional Comparison of Community Detection Algorithms in Biological Networks. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20: 212.
- [40] Jardim, V.C.; Santos, S. de S.; Fujita, A.; et al, BioNetStat: A Tool for Biological Networks Differential Analysis. *Front. Genet.*, 2019, 10: 594.
- [41] Lin, C.-Y.; Chin, C.-H.; Wu, H.-H.; et al, Hubba: Hub Objects Analyzer—a Framework of Interactome Hubs Identification for Network Biology. *Nucleic Acids Research*, 2008, 36: W438–43.
- [42] Bonacich, P, Factoring and Weighting Approaches to Status Scores and Clique Identification. *The Journal of Mathematical Sociology*, 1972, 2: 113–20.
- [43] Barthélemy, M. *Spatial Networks: A Complete Introduction: From Graph Theory and Statistical Physics to Real-World Applications*; Springer Nature, 2022; ISBN 978-3-030-94106-2.
- [44] Milenković, T.; Memišević, V.; Bonato, A.; et al, Dominating Biological Networks. *PLoS ONE*, 2011, 6: e23016.
- [45] Ariya, S.S.; James, A.R.; Joseph, B, Identification of Lung Cancer Master Genes Triggered by Smoking and Their Key Pathways Based on Gene Expression Profiling. *Gene Reports*, 2020, 21: 100812.
- [46] Zhang, Y.-J.; Meng, K.; Gao, T.; et al, Analysis of Attention on Venture Capital: A Method of Complex Network on Time Series. *International Journal of Modern Physics B*, 2020, 34: 2050273.
- [47] Yu, H.; Kim, P.M.; Sprecher, E.; et al, The Importance of Bottlenecks in Protein Networks: Correlation with Gene Essentiality and Expression Dynamics. *PLoS Computational Biology*, 2007, 3: e59.
- [10] Guo, B.; Zhang, L.; Sun, H.; et al, Microbial Co-Occurrence Network Topological Properties Link with Reactor Parameters and Reveal Importance of Low-Abundance Genera. *npj Biofilms Microbiomes*, 2022, 8: 1–13.
- [11] Rashevsky, N, *Topology and Life: In Search of General Mathematical Principles in Biology and Sociology*. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 1954, 16: 317–48.
- [12] Boyd, J.W.; Neubig, R.R. *Cellular Signal Transduction in Toxicology and Pharmacology: Data Collection, Analysis, and Interpretation*; John Wiley & Sons, 2019; ISBN 978-1-119-06026-0
- [13] Jaeger, J.; Monk, N. *Dynamical Modules in Metabolism, Cell and Developmental Biology*. *Interface Focus* 11, 20210011, doi:10.1098/rsfs.2021.0011
- [14] Rozum, J.C.; Albert, R, Identifying (Un)Controllable Dynamical Behavior in Complex Networks. *PLOS Computational Biology*, 2018, 14: e1006630.
- [15] Hayes, B, *Computing Science: Graph Theory in Practice: Part II*. *American Scientist*, 2000, 88: 104–9.
- [16] Tutte, W.T.; Tutte, W.T. *Graph Theory*; Cambridge University Press, 2001; ISBN 978-0-521-79489-3
- [17] Pavlopoulos, G.A.; Secrier, M.; Moschopoulos, C.N.; et al, Using Graph Theory to Analyze Biological Networks. *BioData Mining*, 2011, 4: 10.
- [18] Assenov, Y.; Ramírez, F.; Schelhorn, S.-E.; et al, Computing Topological Parameters of Biological Networks. *Bioinformatics*, 2008, 24: 282–4.
- [19] Salau, K.R.; Baggio, J.A.; Shanafelt, D.W.; et al, Taking a Moment to Measure Networks—an Approach to Species Conservation. *Landsc Ecol*, 2022, 37: 2551–69.
- [20] del Rio, G.; Koschützki, D.; Coello, G, How to Identify Essential Genes from Molecular Networks. *BMC Syst Biol*, 2009, 3: 102.
- [21] Koutrouli, M.; Karatzas, E.; Paez-Espino, D.; et al, A Guide to Conquer the Biological Network Era Using Graph Theory. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, 8: 34.
- [22] Bihai Zhao; Jianxin Wang; Min Li; et al, Detecting Protein Complexes Based on Uncertain Graph Model. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2014, 11: 486–97.
- [23] Zhao, G.; Jia, P.; Huang, C.; et al, A Machine Learning Based Framework for Identifying Influential Nodes in Complex Networks. *IEEE Access*, 2020, 8: 65462–71.
- [24] Bonomo, M.; Giancarlo, R.; Greco, D.; et al, Topological Ranks Reveal Functional Knowledge Encoded in Biological Networks: A Comparative Analysis. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23: bbac101.
- [25] Liu, X.; Hong, Z.; Liu, J.; et al, Computational Methods for Identifying the Critical Nodes in Biological Networks. *Briefings in Bioinformatics*, 2020, 21: 486–97.
- [26] Dablander, F.; Hinne, M, Node Centrality Measures Are a Poor Substitute for Causal Inference. *Sci Rep*, 2019, 9: 6846.
- [27] Opsahl, T.; Agneessens, F.; Skvoretz, J, Node Centrality in Weighted Networks: Generalizing Degree and Shortest Paths. *Social Networks*, 2010, 32: 245–51.
- [28] Wang, M.; Wang, H.; Zheng, H.; et al, Identifying Hub Nodes and Sub-Networks from Cattle Rumen Microbiome Multilayer Networks. In *Proceedings of the Advanced Computing*; Garg, D., Jagannathan, S., Gupta, A., et al., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2022; pp. 165–75
- [29] Guilbeault, D.; Centola, D, Topological Measures for Identifying and Predicting the Spread of Complex Contagions. *Nat Commun*, 2021, 12: 4430.

- [67] Vinayagam, A.; Gibson, T.E.; Lee, H.-J.; et al, *Controllability Analysis of the Directed Human Protein Interaction Network Identifies Disease Genes and Drug Targets*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113: 4976–81
- [68] Delprato, A, *Topological and Functional Properties of the Small GTPases Protein Interaction Network*. *PLOS ONE*, 2012, 7:e44882
- [69] Jacquemet, G.; Humphries, M.J, *IQGAP1 Is a Key Node within the Small GTPase Network*. *Small GTPases*, 2013, 4: 199–207.
- [70] Tourette, C.; Li, B.; Bell, R.; et al, *A Large Scale Huntingtin Protein Interaction Network Implicates Rho GTPase Signaling Path-ways in Huntington Disease*. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289: 6709–26
- [71] Zheng, W.; Zhang, J.; Song, Q.; et al, *Rac Family Small GTPase 3 Correlates with Progression and Poor Prognosis in Bladder Can-cer*. *DNA and Cell Biology*, 2021, 40: 469–81.
- [72] Albert, R, *Scale-Free Networks in Cell Biology*. *Journal of Cell Science*, 2005, 118: 4947–57.
- [73] Huang, J.; Zhang, W, *Analysis on Degree Distribution of Tumor Signaling Networks*. 2012, 15
- [74] Jenster, G, *A Visualisation Concept of Dynamic Signalling Networks*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004, 218: 1–6
- [75] Teschendorff, A.E.; Banerji, C.R.S.; Severini, S.; et al, *Increased Signaling Entropy in Cancer Requires the Scale-Free Property of Protein Interaction Networks*. *Sci Rep*, 2015, 5: 9646
- [76] Izudheen, S.; Mathew, S, *Cancer Gene Identification Using Graph Centrality*. *Current Science*, 2013, 105: 1143–8.
- [77] Yeganeh, P.N.; Saule, E.; Mostafavi, M.T, *Centrality of Cancer-Related Genes in Human Biological Pathways: A Graph Analysis Perspective*. In *Proceedings of the 2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*; December 2018; pp. 214–8
- [78] Xia, J.; Sun, J.; Jia, P.; et al, *Do Cancer Proteins Really Interact Strongly in the Human Protein–Protein Interaction Network*. *Com-putational Biology and Chemistry*, 2011, 35: 121–5.
- [79] Xiong, W.; Xie, L.; Zhou, S.; et al, *The Centrality of Cancer Proteins in Human Protein-Protein Interaction Network: A Revisit*. *International Journal of Computational Biology and Drug Design*, 2014, 7: 146–56
- [80] Cormen, T.H.; Leiserson, C.E.; Rivest, R.L.; et al, *Introduction to Algorithms, Fourth Edition*; MIT Press, 2022; ISBN 978-0-262-36750-9
- [81] Newman, M, *Networks*; Oxford University Press, 2018; Vol. 1; ISBN 978-0-19-880509-0
- [82] Li, C.; Xu, J, *Feature Selection with the Fisher Score Followed by the Maximal Clique Centrality Algorithm Can Accurately Identify the Hub Genes of Hepatocellular Carcinoma*. *Sci Rep*, 2019, 9: 17283
- [83] Meghanathan, N, *Correlation Coefficient Analysis: Centrality vs. Maximal Clique Size for Complex Real-World Network Graphs*. *International Journal of Network Science*, 2016, 1: 3–27
- [84] Evans, T.S.; Chen, B, *Linking the Network Centrality Measures Closeness and Degree*. *Commun Phys*, 2022, 5: 172
- [85] Kas, M.; Carley, K.M.; Carley, L.R, *Incremental Closeness Centrality for Dynamically Changing Social Networks*. 2013, 9
- [86] Ashtiani, M.; Salehzadeh-Yazdi, A.; Razaghi-Moghadam, Z.; et al, *A Systematic Survey of Centrality Measures for*
- [48] Riera-Fernández, P.; Munteanu, C.R.; Dorado, J.; et al, *From Chemical Graphs in Computer-Aided Drug Design to General Markov-Galvez Indices of Drug-Target, Proteome, Drug-Parasitic Disease, Technological, and Social-Legal Networks*. *Curr Com-put Aided Drug Des*, 2011, 7: 315–37
- [49] Hage, P.; Harary, F, *Eccentricity and Centrality in Networks*. *Social Networks*, 1995, 17: 57–63.
- [50] Valente, T.W.; Foreman, R.K, *Integration and Radiality: Measuring the Extent of an Individual’s Connectedness and Reachability in a Network*. *Social Networks*, 1998, 20: 89–105
- [51] Agüero-Chapín, G.; Antunes, A.; Ubeira, F.M.; et al, *Comparative Study of Topological Indices of Macro/Supramolecular RNA Complex Networks*. *J. Chem. Inf. Model.*, 2008, 48: 2265–77
- [52] Checco, P.; Biey, M.; Kocarev, L, *Synchronization in Random Networks with given Expected Degree Sequences*. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2008, 35: 562–77
- [53] Lindquist, J.; Ma, J.; van den Driessche, P.; et al, *Effective Degree Network Disease Models*. *J. Math. Biol.*, 2011, 62: 143–64.
- [54] Qian, Y.; Besenbacher, S.; Mailund, T.; et al, *Identifying Disease Associated Genes by Network Propagation*. *BMC Syst Biol*, 2014, 8: S6.
- [55] Kitsak, M.; Gallos, L.K.; Havlin, S.; et al, *Identification of Influential Spreaders in Complex Networks*. *Nature Phys*, 2010, 6: 888–93.
- [56] Piraveenan, M.; Prokopenko, M.; Hossain, L, *Percolation Centrality: Quantifying Graph-Theoretic Impact of Nodes during Percolation in Networks*. *PLOS ONE*, 2013, 8: e53095.
- [57] Kay, B.K.; Williamson, M.P.; Sudol, M, *The Importance of Being Proline: The Interaction of Proline-Rich Motifs in Signaling Proteins with Their Cognate Domains*. *The FASEB Journal*, 2000, 14: 231–41
- [58] Feng, J.; Xu, J, *Identification of Pathogenic Genes and Transcription Factors in Glaucoma*. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20: 216–24.
- [59] Yanofsky, M.F.; Ma, H.; Bowman, J.L.; et al, *The Protein Encoded by the Arabidopsis Homeotic Gene *Agamous* Resembles Transcription Factors*. *Nature*, 1990, 346: 35–9
- [60] Bourquard, T.; Landomiel, F.; Reiter, E.; et al, *Unraveling the Molecular Architecture of a G Protein-Coupled Receptor/ $\beta$ -Arrestin/Erk Module Complex*. *Sci Rep*, 2015, 5: 10760
- [61] Good, M.C.; Zalatan, J.G.; Lim, W.A, *Scaffold Proteins: Hubs for Controlling the Flow of Cellular Information*. *Science*, 2011, 332: 680–6.
- [62] Morrison, D.K.; Davis, R.J, *Regulation of MAP Kinase Signaling Modules by Scaffold Proteins in Mammals*. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2003, 19: 91–118.
- [63] Pawson, T.; Nash, P, *Assembly of Cell Regulatory Systems Through Protein Interaction Domains*. *Science*, 2003, 300: 445–52.
- [64] Akşam, V.K.M.; Chandrasekaran, V.M.; Pandurangan, S, *Cancer Drug Target Identification and Node-Level Analysis of the Net-work of MAPK Pathways*. *Netw Model Anal Health Inform Bioinforma*, 2018, 7: 4.
- [65] Cerami, E.; Demir, E.; Schultz, N.; et al, *Automated Network Analysis Identifies Core Pathways in Glioblastoma*. *PLOS ONE*, 2010, 5: e8918
- [66] Kanhaiya, K.; Czeizler, E.; Gratie, C.; et al, *Controlling Directed Protein Interaction Networks in Cancer*. *Sci Rep*, 2017, 7: 10327.

- ComprehensiveProtein-Protein Interaction Prediction. *J. Proteome Res.*, 2021, 20: 4925–47
- [104] Raman, K.; Damaraju, N.; Joshi, G.K, *The Organisational Structure of Protein Networks: Revisiting the Centrality–LethalityHypothesis. Syst Synth Biol*, 2014, 8: 73–81.
- [105] Dunn, R.; Dudbridge, F.; Sanderson, C.M, *The Use of Edge-Betweenness Clustering to Investigate Biological Function in ProteinInteraction Networks. BMC Bioinformatics*, 2005, 6: 39
- [106] Pinney, J.W.; Westhead, D.R. *Betweenness-Based Decomposition Methods for Social and Biological Networks*. 4
- [107] Narayanan, S. *The Betweenness Centrality Of Biological Networks*. Thesis, Virginia Tech, 2005.
- [108] Durón, C.; Pan, Y.; Gutmann, D.H.; et al, *Variability of Betweenness Centrality and Its Effect on Identifying Essential Genes. BullMath Biol*, 2019, 81: 3655–73
- [109] Sun, J.; Zhao, Z, *A Comparative Study of Cancer Proteins in the Human Protein-Protein Interaction Network. BMC Genomics*, 2010, 11: S5.
- [110] Ahmed, H.; Howton, T.C.; Sun, Y.; et al, *Network Biology Discovers Pathogen Contact Points in Host Protein-Protein Interac-tomes. Nat Commun*, 2018, 9: 2312
- [111] *Applied Analysis in Biological and Physical Sciences: ICMBAA, Aligarh, India, June 2015; Cushing, J.M., Saleem, M., Srivastava, H.M., et al., Eds.; Springer Proceedings in Mathematics & Statistics; Springer India: New Delhi, 2016; Vol. 186; ISBN 978-81-322-3638-2*
- [112] Estrada, E.; Hatano, N. *Resistance Distance, Information Centrality, Node Vulnerability and Vibrations in Complex Networks. InNetwork Science: Complexity in Nature and Technology; Estrada, E., Fox, M., Higham, D.J., et al., Eds.; Springer: London, 2010;pp. 13–29 ISBN 978-1-84996-396-1*
- [113] Wang, Q.; Zeng, X.; Song, Q.; et al, *Identification of Key Genes and Modules in Response to Cadmium Stress in Different RiceVarieties and Stem Nodes by Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. Sci Rep*, 2020, 10: 9525
- [114] Pržulj, N.; Wigle, D.A.; Jurisica, I, *Functional Topology in a Network of Protein Interactions. Bioinformatics*, 2004, 20: 340–8.
- [115] Zhang, Y. *New Frontiers in Graph Theory; BoD– Books on Demand, 2012; ISBN 978-953-51-0115-4*
- [116] Krcm, M.; Sereni, J.-S.; Škrekovski, R.; et al, *Eccentricity of Networks with Structural Constraints. Discuss. Math. Graph Theory*, 2020, 40: 1141.
- [117] Takes, F.W.; Kusters, W.A, *Computing the Eccentricity Distribution of Large Graphs. Algorithms*, 2013, 6: 100–18
- [118] Li, W.; Qiao, M.; Qin, L.; et al. *Exacting Eccentricity for Small-World Networks. In Proceedings of the 2018 IEEE 34th Interna-tional Conference on Data Engineering (ICDE); April 2018; pp. 785–96*
- [119] Scardoni, G.; Pitterlini, M.; Laudanna, C, *Analyzing Biological Network Parameters with CentiScaPe. Bioinformatics*, 2009, 25:2857–9.
- [120] Zito, A.; Lualdi, M.; Granata, P.; et al, *Gene Set Enrichment Analysis of Interaction Networks Weighted by Node Centrality. Fron-tiers in Genetics*, 2021: 12
- [121] Borgatti, S.P.; Everett, M.G, *A Graph-Theoretic Perspective on Centrality. Social Networks*, 2006, 28: 466–84.
- [122] Sharma, P.; Bhattacharyya, D.K.; Kalita, J.K. *Centrality Analysis in PPI Networks. In Proceedings of the Protein-Protein Interaction Networks. BMC Systems Biology*, 2018, 12: 80
- [87] Arroyo, A.S.; Iannes, R.; Bapteste, E.; et al, *Corrigendum to: Gene Similarity Networks Unveil a Potential Novel UnicellularGroup Closely Related to Animals from the Tara Oceans Expedition. Genome Biol Evol*, 2021, 13: evab140.
- [88] Mani, S.; Tlusty, T, *A Topological Look into the Evolution of Developmental Programs. Biophysical Journal*, 2021, 120:4193–201.
- [89] Li, M.; Li, C.; Liu, W.-X.; et al, *Dysfunction of PLA2G6 and CYP2C44-Associated Network Signals Imminent Carcinogenesisfrom Chronic Inflammation to Hepatocellular Carcinoma. J Mol Cell Biol*, 2017, 9: 489–503
- [90] Tang, Y.-C.; Gottlieb, A, *Explainable Drug Sensitivity Prediction through Cancer Pathway Enrichment. Sci Rep*, 2021, 11: 3128.
- [91] Zhang, J.; Wang, Y.; Shang, D.; et al, *Characterizing and Optimizing Human Anticancer Drug Targets Based on Topological Prop-erties in the Context of Biological Pathways. Journal of Biomedical Informatics*, 2015, 54: 132–40.
- [92] Mrabet, Y.; Semmar, N, *Mathematical Methods to Analysis ofTopology, Functional Variability and Evolution of Metabolic Sys-tems Based on Different Decomposition Concepts. Current Drug Metabolism*, 2010, 11: 315–41
- [93] Plaimas, K.; Eils, R.; König, R, *Identifying Essential Genes in Bacterial Metabolic Networks with Machine Learning Methods.BMC Systems Biology*, 2010, 4: 56
- [94] Takemoto, K.; Niwa, T.; Taguchi, H, *Difference in the Distribution Pattern of Substrate Enzymes in the Metabolic Network ofEscherichia Coli, According to Chaperonin Requirement. BMC Systems Biology*, 2011, 5: 98
- [95] Voigt, A.; Almaas, E. *Complex Network Analysis in Microbial Systems: Theory and Examples. In Microbial Systems Biology:Methods and Protocols; Navid, A., Ed.; Methods in Molecular Biology; Springer US: New York, NY, 2022; pp. 167–91 ISBN 978-95.*
- [96] Chebotarev, P, *The Graph Bottleneck Identity. Advances in Applied Mathematics*, 2011, 47: 403–13.
- [97] Wu, T.; Ren, H.; Li, P.; et al. *Graph Information Bottleneck. In Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Sys-tems; Curran Associates, Inc., 2020; Vol. 33, pp. 20437–48*
- [98] Bima, A.; Elsamanoudy, A.; Albaqami, W.; et al, *Integrative System Biology and Mathematical Modeling of Genetic NetworksIdentifies Shared Biomarkers for Obesity and Diabetes. Mathematical Biosciences and Engineering*, 2022, 19: 2310–29
- [99] Grazioli, F.; Siarheyev, R.; Alqassem, I.; et al, *Microbiome-Based Disease Prediction with Multimodal Variational InformationBottlenecks. PLOS Computational Biology*, 2022, 18: e1010050
- [100] Mishra, B.; Kumar, N.; Shahid Mukhtar, M, *A Rice Protein Interaction Network Reveals High Centrality Nodes and CandidatePathogen Effector Targets. Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2022, 20: 2001–12.
- [101] Mateus Pellenz, F.; Crispim, D.; Silveira Assmann, T, *Systems Biology Approach Identifies Key Genes and Related Pathways inChildhood Obesity. Gene*, 2022, 830: 146512.
- [102] Barthélemy, M, *Betweenness Centrality in Large Complex Networks. Eur. Phys. J. B*, 2004, 38: 163–8
- [103] Dick, K.; Pattang, A.; Hooker, J.; et al, *Human – Soybean Allergies: Elucidation of the Seed Proteome and*



علی سرآبادانی دانشجوی دکتری مهندسی فناوری اطلاعات (IT) گرایش تجارت الکترونیک دانشگاه قم می باشد. مقطع کارشناسی ارشد در رشته مهندسی کامپیوتر گرایش هوش مصنوعی در دانشگاه شهید بهشتی تهران

به اتمام رساند. زمینه های مورد علاقه ایشان گراف دانش و یادگیری عمیق و پردازش زبان طبیعی می باشد و همچنین تعداد زیادی مقاله در مجلات و کنفرانس در این موضوعات به چاپ رسانده است.

نشانه رایانامه ایشان عبارتند از:

a.sarabadani@stu.qom.ac.ir



خیرالله رهسپار فرد از اعضای هیئت علمی دانشکده فنی و مهندسی دانشگاه قم می باشد. وی به عنوان پژوهشگر برتر دانشگاه قم دارای تعدادی جوایزی در ریاضیات کاربردی است. از افتخارات

علمی وی می توان به ارائه چندین مورد مقالات علمی و تخصصی در کنفرانس های داخلی و خارجی همچنین به تجربه تدریس ایشان در برخی از دروس مانند ریاضیات کاربردی و تصمیم گیری سیستم های پشتیبانی نیز می توان اشاره کرد.

نشانه رایانامه ایشان عبارتند از:

rahsepar@qom.ac.ir



مهرداد صفاریه، دانشجوی مقطع دکتری فناوری اطلاعات دانشگاه قم در حال تحصیل در گرایش تجارت الکترونیک می باشد. او مقطع کارشناسی خود را در دانشگاه علم و صنعت ایران و کارشناسی

ارشد خود را از دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی در رشته مهندسی فناوری اطلاعات پشت سر گذاشته است. دو مقاله از پایان نامه او استخراج شده و مقالاتی در کنفرانس ها و مجلات در حوزه اینترنت اشیا، پرداخت های الکترونیک و فناوری های مالی به ثبت رسانده است.

نشانه رایانامه ایشان عبارتند از:

mehrdad@saffari.ri.ir

2016 International Conference on Accessibility to Digital World (ICADW); December 2016; pp. 135–40

[123] Khansari, M.; Kaveh, A.; Heshmati, Z.; et al. Centrality Measures for Immunization of Weighted Networks. 2016, 16

[124] Currie, H.N.; Vrana, J.A.; Han, A.A.; et al, An Approach to Investigate Intracellular Protein Network Responses. Chem. Res. Toxicol., 2014, 27: 17–26

[125] Carlin, D.E.; Demchak, B.; Pratt, D.; et al, Network Propagation in the Cytoscape Cyberinfrastructure. PLoS Comput Biol, 2017,13: e1005598

[126] Ghalmane, Z.; Cherifi, C.; Cherifi, H.; et al, Centrality in Complex Networks with Overlapping Community Structure. Sci Rep, 2019, 9: 10133

[127] Modos, D.; Brooks, J.; Fazekas, D.; et al, Identification of Critical Paralogs with Indispensable Roles in the Regulation of Signaling Flow. Sci Rep, 2016, 6: 38588.

[128] Sabir, J.S.M.; Omri, A.E.; Shaik, N.A.; et al, Identification of Key Regulatory Genes Connected to NF-KB Family of Proteins in Visceral Adipose Tissues Using Gene Expression and Weighted Protein Interaction Network. PLOS ONE, 2019, 14: e0214337

[129] Zamanian-Azodi, M.; Rezaei-Tavirani, M.; Rahmati-Rad, S.; et al, Protein-Protein Interaction Network Could Reveal the Relationship between the Breast and Colon Cancer. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015, 8: 215–24.

[130] Lázaro-Guevara, J.M.; Flores-Robles, B.J.; Garrido, K.; et al, Gene's Hubs in Retinal Diseases: A Retinal Disease Network. Heliyon, 2018, 4: e00867.

[131] Grando, F.; Granville, L.Z.; Lamb, L.C. Machine Learning in Network Centrality Measures: Tutorial and Outlook. ACM Comput. Surv. 2018, 51, 102:1-102:32, doi:10.1145/3237192

[132] Avella-Medina, M.; Parise, F.; Schaub, M.T.; et al, Centrality Measures for Graphons: Accounting for Uncertainty in Networks. IEEE Trans. Netw. Sci. Eng., 2020, 7: 520–37.

[133] Benzi, M.; Klymko, C, On the Limiting Behavior of Parameter-Dependent Network Centrality Measures. SIAM J. Matrix Anal. & Appl., 2015, 36: 686–706

[134] Borgatti, S.P.; Carley, K.M.; Krackhardt, D, On the Robustness of Centrality Measures under Conditions of Imperfect Data. Social Network 2006, 28: 124–36. Costenbader

[135] Costenbader, E.; Valente, T.W, The Stability of Centrality Measures When Networks Are Sampled. Social Networks, 2003, 25:283–307

[136] Segarra, S.; Ribeiro, A. Stability and Continuity of Centrality Measures in Weighted Graphs 2014

[137] Grindrod, P.; Higham, D.J, A Matrix Iteration for Dynamic Network Summaries. SIAM Rev., 2013, 55: 118–28

[138] Lerman, K.; Ghosh, R.; Kang, J.H. Centrality Metric for Dynamic Networks. In Proceedings of the Proceedings of the Eighth Workshop on Mining and Learning with Graphs - MLG '10; ACM Press: Washington, D.C., 2010; pp. 70–7

[139] Pan, R.K.; Saramäki, J, Path Lengths, Correlations, and Centrality in Temporal Networks. Phys. Rev. E, 2011, 84: 016105.

[140] Mendonça, M.R.F.; Barreto, A.M.S.; Ziviani, A, Approximating Network Centrality Measures Using Node Embedding and Machine Learning. IEEE Transactions on Network Science and Engineering, 2021, 8: 220–30

Finally, the following recommendations are presented in this study: (1) A comprehensive and accurate evaluation of node centrality requires the use of multiple criteria, including both the target node and its surrounding neighbors, and it can be calculated from the maximum neighborhood density component, as used in addition to other criteria of node centrality; (2) different centrality measures can be used to identify nodes with different functions, which are depicted in this study as modular adjacencies, bridging roles, and aptitude. and (3) the following groups of node centrality can often be validated against each other, including degree and maximum neighborhood component, oddness, closeness and radius, stress, and betweenness.

**روش ارجاع:** ع. سرآبادانی، خ. رهسپارفرد، م. صفاریه، تحلیل توپولوژی شبکه های پیچیده زیستی: ارتقاء مفهوم مرکزیت گره با استفاده از معیارهای گوناگون، دوفصلنامه محاسبات و سامانه های توزیع شده، سال ششم، شماره ۲، شماره پیاپی ۱۱، صفحه ۱ تا ۱۳، سال ۱۴۰۲

**How to cite:** A. Sarabadani, Kh. Rahsafariard M. Safarieh, Topology analysis of biological complex networks: improving the concept of node centrality using various criteria. Journal of Distributed Computing and Systems (JDCCS), Vol 6, Issue 2, Page 1-13, 2024.

## Topology analysis of biological complex networks: improving the concept of node centrality using various criteria

A.Sarabadani<sup>1</sup>, K.Rahseparfard<sup>2</sup>, M.Saffarie<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Qom University, Qom, Iran

<sup>2</sup>Qom University, Qom, Iran

<sup>3</sup>Qom University, Qom, Iran

### Abstract

The interpretation of the results of biological networks should always depend on the topological study of the nodes, currently there is no consensus on how to use these criteria, and most network analyzes always lead to a basic interpretation of a limited number of criteria. A biological network is any network that is used for biological systems. A network is a system that includes sub-parts that are connected to each other in the majority of a whole, such as different species that are related to each other in the food web of the whole. To fully understand biological networks, a coherent understanding of the concept of node centrality is essential. Therefore, for 10 typical node metrics in biological networks, this study first evaluates their current applications, advantages, disadvantages, as well as their potential applications. Then, an overview of previous studies is provided and correspondingly, suggestions are provided to improve biological topology algorithms.